

Aus der Städtischen Frauenklinik des Akademischen
Lehrkrankenhauses Fulda
Chefarzt: Prof. Dr. med. E. Göltner

DER EINFLUSS VON ORALEN EISENGABEN
AUF DEN MÜTTERLICHEN EISENSTATUS
AM ENDE DER SCHWANGERSCHAFT

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

CHRISTIAN ANGER

aus Stuttgart

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Städtischen Frauenklinik des Akademischen
Lehrkrankenhauses Fulda
Chefarzt: Prof. Dr. med. E. Göltner

DER EINFLUSS VON ORALEN EISENGABEN
AUF DEN MÜTTERLICHEN EISENSTATUS
AM ENDE DER SCHWANGERSCHAFT

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

CHRISTIAN ANGER

aus Stuttgart

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Medizin der
Philipps - Universität Marburg, am 25. 8. 78

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. med. F. NEURATH
Referent:	Prof. Dr. med. E. GÖLTNER
Korreferent:	Prof. Dr. med. R. HUCH

FÜR MEINE LIEBEN ELTERN ,

HIA UND STEPHANIE .

INHALTSÜBERSICHT

1.	EINLEITUNG	- 1 -
1.1	Physiologische Umstellungen im Kreislaufsystem in der Schwangerschaft	- 1 -
1.2	Vorkommen und Schweregrad von Schwangerschaftsanämien in Mitteleuropa	- 2 -
1.3	Risikofaktor Schwangerschaftsanämie	- 3 -
1.4	Entstehung von Anämien in der Schwangerschaft	- 3 -
1.5	Einteilung der Eisenmangelzustände	- 5 -
2.	FRAGESTELLUNG	- 8 -
3.	UNTERSUCHUNGSGUT und METHODIK	- 9 -
3.1	Nabelschnurblutentnahme und Aufarbeitung des gewonnenen Materials	- 10 -
3.2	Sternalpunktion	- 11 -
3.3	Färbung des gewonnenen Materials	- 13 -
3.4	Quantitative Beurteilung (RES-Eisen)	- 14 -
3.5	Armvenenpunktion und Aufarbeitung des gewonnenen Materials	- 15 -
3.6	Protokollierung des Geburtsverlaufes und anamnestische Erhebungen	- 16 -
4.	ERGEBNISSE	- 18 -
4.1	Häufigkeit einer Eisenbehandlung in der Schwangerschaft und deren Indikation	- 18 -
4.2	Anzahl der Schwangerenvorsorge-Untersuchungen	- 19 -
4.3	Verwendete Eisenpräparate	- 20 -
4.4	Unterteilung des Kollektives entsprechend der medikamentös verabreichten Gesamteisenmenge	- 21 -
4.5	Allgemeine sowie geburtshilflich-gynäkologische Daten	- 22 -
4.6	Zuordnung der spezifischen hämatologischen Parameter zur Gesamteisendosis und deren vergleichend tabellarische Darstellung	- 23 -
4.7	Einfluß des Anämiegrades auf das Geburtsgewicht	- 30 -
4.8	Häufigkeit des Eisenmangels am Ende der Schwangerschaft	- 31 -
4.9	Häufigkeit des Eisenmangels am Ende der Schwangerschaft in Abhängigkeit von der substituierten Eisenmenge	- 33 -

4.10	Beeinflussung von Serumferritin, Serumeisen und Gewicht der Neugeborenen durch mütterliche Eiseneinnahmen in der Schwangerschaft	- 34 -
4.11	Auswertung der diversen hämatologischen Parameter entsprechend der Indikation zur Eisenbehandlung - Therapie oder -Prophylaxe	- 37 -
4.12	Rein theoretische Betrachtungen zum Ausmaß des Gesamtkörpereisendefizits am Ende der Schwangerschaft, unter Berücksichtigung der substituierten Eisenmenge	- 44 -
5.	DISKUSSION	- 46 -
6.	ZUSAMMENFASSUNG	- 51 -
7.	LITERATURVERZEICHNIS	- 53 -

1. EINLEITUNG

Physiologische Umstellungen im Kreislaufsystem in der Schwangerschaft.

Mit Beginn einer Schwangerschaft kommt es zu Umstellungen im mütterlichen Organismus, die sich nicht nur auf die Geschlechtsorgane und ihre nähere Umgebung beschränken, sondern fast alle Körpergewebe beeinflussen. Dabei spielen die Veränderungen im Kreislaufsystem eine besondere Rolle. Wichtige physiologische Kreislaufveränderungen in der Gravidität sind die Zunahme des Blutvolumens, die Erhöhung des Herz-Minuten-Volumens, ein Anstieg der Pulsfrequenz und Änderungen des Venendruckes (16). In diesem Rahmen interessiert besonders die Vermehrung des Blutvolumens, die als ein adaptiver Vorgang angesehen werden muß. Das Blutstromgebiet vergrößert sich in der zweiten Schwangerschaftshälfte durch den zusätzlichen utero-plazentaren Bedarf, der immerhin von 50 ml/min. außerhalb bis auf über 500 ml/min. in der Gravidität ansteigt, sowie durch die Mehrdurchblutung der übrigen Beckenorgane und der Mammæ. Dieser Zunahme der Blutstrombahn muß sich selbstverständlich das intravasale Flüssigkeitsvolumen anpassen, so daß eine Vermehrung des Gesamtblutvolumens um 20 - 30 % resultiert; wir haben es daher in der Gravidität nicht mit einer echten Hypervolämie zu tun, sondern die Relation zwischen Gefäßquerschnitt und Gefäßbahnhalt bleibt weitgehend konstant (3). Die Vergrößerung des Blutvolumens beginnt nach dem dritten Schwangerschaftsmonat und erreicht zwischen der 28. und 34. Woche das Maximum. Daran anschließend kommt es bis zum Geburtstermin wieder zu einer geringfügigen Volumenverminderung.

Die Zunahme des Blutvolumens verteilt sich jedoch nicht gleichmäßig auf das Plasma- und Erythrozytenvolumen. Während das Plasmavolumen um durchschnittlich 34 % ansteigt, wird die Erythrozytenmasse nur um 13 % vermehrt. Diese stärkere Zunahme des Plasmavolumens gegenüber den korpuskulären Elementen führt zu einer relativen Verminderung der Erythrozytenwerte pro Volumeneinheit, und in demselben Ausmaß nehmen auch der Hämatokritwert und die Hämoglobinkonzentration ab. Es kommt zu dem Bild einer "Anämie",

wobei in Wirklichkeit der absolute Hämoglobin- und Erythrozytenbestand des Blutes sogar ansteigt. Man bezeichnet diesen Zustand als physiologische Schwangerschaftshydrämie (16,4). Von der physiologischen Schwangerschaftshydrämie muß streng die pathologische Schwangerschaftsanämie abgegrenzt werden. Von einer Schwangerschaftsanämie spricht man heute allgemein, wenn die Hämoglobinkonzentration im Blut weniger als 12.0 g% beträgt. Aufgrund von Isotopenuntersuchungen konnte gezeigt werden, daß bei niedriger angesetzten Grenzwerten, wie sie früher angegeben wurden, alle Graviden bereits einen Eisenmangelzustand aufweisen (3.4).

Vorkommen und Schweregrad von Schwangerschaftsanämien in Mitteleuropa

Das Symptom Anämie stellt eine der häufigsten Komplikationen der Schwangerschaft dar. Es findet sich in Mitteleuropa bei 30 - 70 % aller Frauen in der zweiten Schwangerschaftshälfte (16). Entsprechend dem Ausmaß des Hämoglobinabfalles lassen sich alle Anämien in der Schwangerschaft, unabhängig von ihrer Ursache, nach Schweregraden unterteilen. Man unterscheidet hierbei leichte Anämien mit Hb-Werten von 12.0 - 11.0 g%, mittelschwere von 10.9 - 9.0 g% und schwere Anämien mit Hb-Werten unter 9.0 g% (4). Die Frequenz von Anämien liegt in der 36. - 40. Schwangerschaftswoche bei etwa 37 %, wovon 20.2 % leichte, 14.5 % mittelschwere und 2 % schwere Anämien sind (7). Die Häufigkeit wie Form der Schwangerschaftsanämien sind in verschiedenen Ländern je nach Lebensstandard und Lebensgewohnheiten unterschiedlich. Von Schwangeren, die sich vor dem Geburtstermin in Kliniken der Südstaaten der USA kontrollieren ließen, wiesen 10 - 20 % einen Hb-Wert unter 10 g% auf. Wurde der Grenzwert bei 11 g% festgelegt, so stieg die Anämiefrequenz auf 30 - 50 % (17).

Risikofaktor Schwangerschaftsanämie

Der Einfluß einer Anämie auf den Schwangerschaftsverlauf ist unterschiedlich. Nachweislich ist bei anämischen Schwangeren die Abortrate und die Frühgeburtenhäufigkeit höher, liegt die perinatale Mortalität doppelt so hoch und erhöhen sich die Gestose- und Pyelonephritisfrequenz um ein Mehrfaches; ferner ist zu bedenken, daß sich zu einer bestehenden Anämie am Ende der Schwangerschaft der Blutverlust sub partu addiert. Er hat einen durchschnittlichen Eisenverlust von 180 mg zur Folge. Bei einer 60 kg schweren Frau bedeutet dies einen weiteren Abfall der Hämoglobinkonzentration um über 1.0 g%. Die Anämie post partum ist somit noch ausgeprägter, als sie es – als Komplikation der Schwangerschaft – bereits war. Bei anämischen Wöchnerinnen liegt die Infektgefahr dreimal so hoch (3).

In über 90 % werden Schwangerschaftsanämien durch Eisenmangelzustände verursacht. Weitere Anämieformen sind megaloblastäre-, Infekt- und hypoplastische Schwangerschaftsanämien.

Entstehung von Anämien in der Schwangerschaft

Zum Verständnis des häufigen Auftretens von Eisenmangelzuständen am Ende der Schwangerschaft sollen kurz die wichtigsten Veränderungen im Eisenhaushalt bei der Frau erwähnt werden.

In Ländern mit gemäßigttem Klima sind ohne Zweifel die verstärkte Monatsblutung und die Blutung aus dem Verdauungstrakt die beiden häufigsten Ursachen des Eisenmangels beim Erwachsenen (17), wobei verstärkte Menses bei Frauen zwischen Menarche und Menopause im Vordergrund stehen (20). Mehr als 80 % aller Eisenmangelanämien werden bei Frauen beobachtet (17). Genaue Messungen ergaben für die Menstruation einen Blutverlust von 25 – 60 ml. Einer Arbeit über die weibliche Belegschaft einer Fabrik zufolge, betrug der monatliche Blutverlust bei 25 % mehr als 60 ml und Werte über 100 ml waren keine Seltenheit. Die menstruelle Blutung auch

normalen Grades erhöht den Eisenbedarf um 0.2 – 1.0 mg/d. Der tägliche Eisenbedarf beträgt somit bei der geschlechtsreifen Frau 0.7 – 2.0 mg (17).

Das Eisen der meisten Nahrungsmittel wird zu etwa 5 – 10 % resorbiert. Mit zunehmender Schwere des Eisenmangels erhöht sich die Resorption auf 20 – 25 %. Nach neuesten Untersuchungen beträgt die Absorption von radioaktiv markiertem Nahrungseisen bei gesunden Schwangeren in der 36. Schwangerschaftswoche 13.5 %. Ähnliche Absorptionswerte wurden auch nach Gabe von zweiwertigem Eisen bei ebenfalls gesunden Schwangeren ermittelt (22).

In den USA, wie in den meisten Ländern mit zufriedenstellender Ernährung ist die Eisenbilanz des Mannes, der Frau in der Menopause sowie der meisten Kinder bei einer alimentären Zufuhr von 8 – 15 mg Eisen am Tag ausgeglichen (17). Für menstruiierende Frauen vermögen diese Eisenmengen nur knapp zu genügen, während Säuglinge, Schwangere und adoleszente Mädchen ihre Eisenbilanz nicht mehr ausgeglichen halten können, sofern nicht die Eisenzufuhr steigt oder die Resorption besser wird. Da die Eisenzufuhr sich ungefähr proportional zur kalorischen Ernährung verhält, stehen die Frauen in ihrer Eisenbilanz noch schlechter da (17). Die mittels der modernen Radioeisen-Ganzkörperuntersuchungen gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß auch bei uns die Hyposiderose das weitaus häufigste Mangelsyndrom überhaupt darstellt (2, 10). Dies erklärt, daß 40 % aller geschlechtsreifen Frauen infolge der menstruellen Blutverluste und alimentären Minderversorgung einen Eisenmangel aufweisen (4). Eine Schwangerschaft aber stellt an den mütterlichen Eisenstoffwechsel außergewöhnlich hohe Anforderungen; immerhin beträgt der durchschnittliche Eisenmehrbedarf pro Schwangerschaft 840 mg (4).

Mehrbelastung des mütterlichen Eisenhaushaltes
in der Schwangerschaft (mod. nach GÖLTNER):

Eisenbedarf für Zunahme der mütterlichen Blutbildung	Ø 500 mg
Eisengehalt von Plazenta und Nabelschnur	Ø 100 mg
Eisenabgabe an den Feten	Ø 260 mg
Eisenverlust durch Blutungen sub partu	<u>Ø 180 mg</u>
	Ø 1040 mg
Eisensparnis durch 12-monatige Amenorrhoe	<u>Ø 200 mg</u>
durchschnittlicher Verbrauch:	Ø 840 mg

Diejenigen geschlechtsreifen Frauen, die zu Beginn einer Schwangerschaft ausreichend Eisen in den Zellen des Retikulo-Endothelialen-Systems von Leber, Milz und Knochenmark aufweisen – d.h. genügend Speichereisen besitzen – und deren Hämoglobinkonzentration über der Anämiegrenze von 12.0 g% liegt, weisen primär eine ausgeglichene Eisenbilanz auf. Diese Frauen sind in der Lage, das Eisen aus ihren Speichern zu mobilisieren und so den in der Schwangerschaft auftretenden Eisenmehrbedarf zu kompensieren. Die so verfügbare Menge beträgt ca. 500 – 800 mg (17, 12), d.h. der in der Schwangerschaft anfallende Mehrbedarf kann weitgehend oder sogar ganz durch die vorhandenen Reserven gedeckt werden.

Einteilung der Eisenmangelzustände

Ist das im Retikulo-Endothelialen-System gespeicherte Eisen aufgebraucht, so kommt es nicht zu einer Abnahme der Hämoglobinkonzentration und damit zur Anämie – gleichwohl es sich bereits um einen Eisenmangelzustand handelt, der mittels einer subtilen Diagnostik ermittelt werden kann. In neueren Arbeiten konnte gezeigt werden, daß bei Vorliegen eines Eisenmangelzustandes, bei dem es noch nicht zur Anämie gekommen ist, sich bereits eine erhöhte Eisenabsorption findet. Interessanterweise verhält sich hierbei die intestinale Eisenresorption umgekehrt proportional zur Menge des vorhandenen Speichereisens, d.h., daß schon bei vermindertem Depoteisen, ohne Anzeichen einer Anämie, eine kompensatorische Eisenresorptionserhöhung einsetzt. Ist es zur Anämie gekommen, d.h. das Reserveeisen durch die gesteigerte Erythropoese verbraucht und eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration eingetreten, so findet man eine maximal erhöhte Eisenresorption. Es wird dies als "Modell der negativen retikuloendothelialen Rückkoppelung der Eisenresorption" bezeichnet (15). Diese Erkenntnis ermöglichte eine neue differenzierte Einteilung der Eisenmangelzustände, die alle Stadien erfaßt und mit den übrigen hämatologischen Parametern korreliert.

Stadien des Eisenmangels:

1. Prälatenter Eisenmangelzustand: Dieser zeichnet sich aus durch eine Erhöhung der intestinalen Eisenresorption und vermindertes oder nicht mehr nachweisbares Nichthämoglobineisen in den Knochenmarkmakrophagen (Berliner-Blau-Reaktion im Ausstrich-Quetsch-Präparat). Alle anderen Parameter entsprechen der Norm.
2. Latenter Eisenmangelzustand: Neben der Verminderung des Nichthämoglobineisens im Knochenmark und der Erhöhung der intestinalen Resorption sind zusätzlich Serumeisen und Transferrinsättigung erniedrigt, d.h. der Serumeisenspiegel beträgt weniger als 60 y% und die Transferrinsättigung nur noch 10 - 25%. Die totale Eisenbindungskapazität, d.h. die Menge Eisen, die aufgrund der im Plasma befindlichen Transferrinkonzentration gebunden werden kann, sowie die ungesättigte Eisenbindungskapazität können auf 300 - 500 y% bzw. 250 - 400 y% erhöht sein. Ferner kann eine Verminderung der Sideroblastenzahl vorliegen.
3. Manifeste Eisenmangelzustand: Die oben angeführten Veränderungen sind noch ausgeprägter. Die Indices des roten Blutbildes befinden sich im anämischen Bereich, der Hb-Gehalt der Erythrozyten liegt meist unter 27 pg. Die intestinale Eisenresorption ist maximal erhöht und Nichthämoglobineisen in den Zellen des Retikulo-Endothelialen-Systems im Knochenmark kann nicht mehr nachgewiesen werden. Die Sideroblasten sind stark vermindert. Weiter findet sich im Knochenmarkpunktat eine deutlich gesteigerte Erythropoese, wobei vermehrt unreife Formen auftreten (Linksverschiebung und Reifungsdissoziation). TEBK und UEBK sind deutlich erhöht, die Plasmaeisenkonzentration liegt unter 60 y%. An charakteristischen Blutbildveränderungen findet sich eine Verminderung der Erythrozytenzahl und eine noch stärkere des Hämoglobins, d.h. es kommt zur Anämie, die im weiteren Verlauf hypochrom wird. Im Blutausrich sieht man in ausgeprägten Fällen Anulozyten sowie eine Anisozytose. Das weiße Blutbild und die Thrombozyten sind im allgemeinen unverändert (15). Neuerdings konnte gezeigt werden, daß auch die mittlere Serumferritinkonzentration mit größer werdendem Eisenmangel deutlich abfällt (13). Besteht kein Eisenmangel, so beträgt sie bei gesunden geschlechtsreifen Frauen 69 ng/ml. Im Zustand des prälatenten Eisenmangels

27 ng/ml, in demjenigen des latenten Eisenmangels 16 ng/ml und bei einem manifesten Eisenmangel nur noch 6 ng/ml (13).

Klinisch verursacht die Eisenmangelanämie relativ wenige und selten anämiespezifische Symptome. Dieselben sind ausschließlich auf epitheliale Strukturen beschränkt. Die Nägel werden dünn und brüchig, zum Teil konkav (Koilonychie), an den Mundwinkeln entwickeln sich Rhagaden und in seltensten Fällen kommt es zur sideropenischen Dysphagie, sog. PLUMMER-VINSON-Syndrom (20).

Durch die Mobilisierung des Eisendepots während der Schwangerschaft und einen evtl. hinzutretenden Hb-Abfall kommt es demzufolge auch bei primär ausbalanciertem Eisenhaushalt sekundär, d.h. post partum, zu einem prälatenten oder latenten Eisenmangel, sofern nicht eine genügende Prophylaxe betrieben wurde. Da aber bereits 40 % aller Frauen vor Beginn einer Schwangerschaft einen Eisenmangel aufzeigen, d.h. verminderte oder nicht mehr nachweisbare Eisendepots haben, geht bei ihnen durch den Mehrbedarf in der Schwangerschaft der prälatente in den latenten und der latente in den manifesten Eisenmangelzustand über (4), d.h. diese Frauen sind gezwungen, einen Großteil, wenn nicht den gesamten Eisenmehrbedarf über eine Entnahme aus dem Gesamtkörper-Hb-Eisenpool zu kompensieren, sofern nicht eine suffiziente Prophylaxe durchgeführt wird.

2. FRAGESTELLUNG

In diesem Zusammenhang soll in der vorliegenden Arbeit versucht werden, folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie wird augenblicklich die Eisenprophylaxe bzw. -therapie in der Schwangerenvorsorge gehandhabt?
2. Wie oft findet sich ein Eisenmangelzustand bei Frauen am Ende der Schwangerschaft?
3. Wie beeinflussen Eisenprophylaxe bzw. -therapie in der Schwangerschaft den mütterlichen Eisenhaushalt?
4. Wie hoch ist die Gesamtdosis für eine optimale Eisenprophylaxe bzw. -therapie in der Schwangerschaft?

3. UNTERSUCHUNGSGUT und METHODIK

Untersuchungsgut

Zur Klärung der oben angeführten Fragen wurden Untersuchungen an 117 unausgewählten Patientinnen – gravidae sub partu – der Städtischen Frauenklinik des Akademischen Lehrkrankenhauses Fulda durchgeführt.

In Frage kamen alle Kreißenden, bei denen aufgrund geburtshilflicher Maßnahmen eine Kurz- bzw. Vollnarkose notwendig wurde und deren Einverständnis zur Sternalpunktion vorlag. In keinem Fall bestand eine Mehrlingsschwangerschaft, noch hatte eine der untersuchten Schwangeren eine mittel- bis schwere EHP-Gestose bzw. Eklampsie. Ebenso wenig konnte ein fieberhafter Infekt registriert werden.

Methodik

Die Bestimmung des mütterlichen Eisenstatus erfolgte mittels folgender Parameter:

1. kleines Blutbild (Hb, Hkt, Ery., Hb_E, Leukozytenzahl)
2. Trombozyten- und Retikulozytenzahl
3. Differential-Blutbild
4. Serumeisenkonzentration
5. Totale Eisenbindungskapazität (TEBK)
6. Serumferritin
7. Knochenmarkeisen – Berliner-Blau-Reaktion
8. Sideroblastenzahl im Knochenmark
9. weitere Laborwerte: Blutzucker, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Gesamt-Eiweiß, Gesamt-Bilirubin, alk. Phosphatase, SGOT, HPO₄, Cl, Cholest., Na, K, Ca.

Parameter zur Beurteilung des Eisenstatus beim Neugeborenen:

1. Retikulozyten
2. Serumeisenkonzentration
3. TE BK
4. Serumferritin

Es wurde folgendermaßen vorgegangen:

A - Technik der Materialgewinnung und -aufarbeitung

1. Nabelschnurblutentnahme
2. Sternalpunktion
3. Färbung des gewonnenen Materials
4. Quantitative Beurteilung
5. Armvenenpunktion

B - Protokollierung des Geburtsverlaufes

C - Anamnestische Erhebungen

zu A - Technik der Materialgewinnung und -aufarbeitung

Es gilt nun, das Vorgehen im einzelnen zu beschreiben, wobei die vorgenommene Einteilung bereits die Reihenfolge des Vorgehens wiedergibt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird jedoch schon im Anschluß an die Besprechung der jeweiligen Untersuchungsmethode diejenige der Weiterverarbeitung des gewonnenen Materials gestellt. Tatsächlich aber war eine Aufarbeitung aus technischen Gründen - bis auf wenige Ausnahmen - erst im Anschluß an die Untersuchungen 1 bis 5 möglich.

Nabelschnurblutentnahme und Aufarbeitung
des gewonnenen Materials

Nach der Abnabelung (Früh- oder Spätabnabelung) wurden von dem in der Plazenta verbliebenen fetalen Blut ca. 10 ml in einem eisenfreien Reagenzglas aufgefangen. Es galt besonders darauf zu achten, daß das Blut entweder durch einen noch bestehenden Restblutdruck innerhalb des Systems, oder, wenn dies nicht der Fall war, aufgrund einer Höhendifferenz zwischen Plazenta und Nabelschnurende abfloß. Manipulationen, wie z.B. das Ausstreichen der Nabelschnur, hätten die Gefahr einer Hämolyse nach sich gezogen und so falsche

Werte erbracht. Von dem gewonnenen Material wurden zwei Ausstrich-Präparate angefertigt. Ein Präparat wurde nach der panoptischen Methode von PAPPENHEIM gefärbt, zur Auszählung des Differential-Blutbildes. Das zweite Präparat wurde zur Bestimmung des prozentualen Anteiles der Retikulozyten mit einer Brillant-Kresylblau-Lösung gefärbt.

Das verbliebene Vollblut wurde zentrifugiert. Von dem so gewonnenen Serumüberstand wurden 2 ml in ein eisenfreies Kunststoff-Röhrchen pipettiert und sofort eingefroren. Das verbliebene Serum diente zur Bestimmung der Serumeisenkonzentration.

Nach Abschluß sämtlicher Untersuchungen transportierten wir die tiefgefrorenen Seren in einem mit Trockeneis gefüllten und gut isolierten Behältnis an die Medizinische Universitätsklinik Lübeck. Dort wurden nach der Methode von ADDISON, BEAMISH, HALES, HODGKIN, JACOBS und LLEWELLIN sämtliche Serumferritinbestimmungen vorgenommen *).

Normalwerte der Serumeisenkonzentration beim Neugeborenen:

untere Grenze 120 μ g / 100 ml

obere Grenze 180 μ g / 100 ml

Sternalpunktion

Die im Rahmen der geburtshilflichen Maßnahmen notwendig gewordene Narkose ermöglichte für die Patientinnen eine schmerzlose Sternalpunktion. Auf eine zusätzliche Lokalanästhesie konnte verzichtet werden, da sich zeigte, daß auch im Anschluß an die Narkose absolute Beschwerdefreiheit bestand.

Vorbereitungen zur Punktion: In einer Einmal-Spritze der Größe 2 oder 5 ml wurden ca. 0.5 ml einer 3.8 %igen Natriumcitricum-Lösung aufgezogen. Nach Benetzen der Spritzeninnenfläche trugen wir die Lösung auf bereitgestellte Objektträger auf. Während der Narkose wurde die Haut über dem Sternum im Bereich des 2. ICR durch dreimaliges Aufbringen einer Jodmerfen-Tinktur desinfiziert. Weiterer Infektionsschutz bestand im Anlegen steriler Einmal-Handschuhe. Bei der Punktion selbst

*) Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. Drews für die von ihm vorgenommenen Serumferritinbestimmungen.

- wir verwendeten eine Kanüle nach KLIMA und ROSEGGER - wurde in Höhe des 2. ICR senkrecht zum Sternum eingegangen. Nach Entfernung des Mandrins und Aufsetzen der wie oben beschriebenen vorbereiteten Spritze wurden durch die Aspiration ca. 0.5 ml Material gewonnen, die Kanüle entfernt sowie der Punktionsort nach erneuter Desinfektion mit einem Pflaster versehen. Das Aufbringen des Markanteiles auf die vorbereiteten Objektträger (s.o.) verhinderte ein vorzeitiges Gerinnen und garantierte optimale Verwertbarkeit. Hieran anschließend erfolgte die Herstellung von Ausstrich-Quetsch-Präparaten, zwei verschiedene Arten der Präparation auf einem Objektträger.

Anfertigung des Ausstrich-Quetsch-Präparates: Durch rasches Ausstreichen des an der Kante eines geschliffenen Deckglases befindlichen Materials erreicht man eine gleichmäßige Verteilung der Zellen, wobei sich hier die einzelne Zelle besonders gut beurteilen läßt - qualitative Aussage. Eine Einschränkung muß bezüglich des Bereiches der Ausstrichfahne gemacht werden. Hier gilt die gute Beurteilbarkeit nur für die Zellen der myeloischen Reihe, da die Erythrozyten in diesem Teil häufig gequetscht werden und somit anstatt hypochrom normochrom bzw. anstatt normochrom sogar hyperchrom erscheinen können.

Herstellung des Quetsch-Präparates: Auf dem Ausstrich-Präparat befindliche Markbröckel wurden vorsichtig - unter Verwendung nur einer Ecke des geschliffenen Deckglases - über die Ausstrichfahne hinaus in den noch freien Teil des Objektträgers gezogen. Unter Abstützung des Deckglases an einer Objektträgerkante legte man dieses auf die Markanteile und zog es - ohne Druck auszuüben - darüber hinweg. Ein solches Quetsch-Präparat läßt vor allem Aussagen sowohl über Zell- und Fettgehalt des Knochenmarkes als auch, da die Zellen hier sehr dicht liegen, solche über die Häufigkeit der einzelnen Zellarten zu - quantitative Aussage.

Färbung des gewonnenen Materials

Nach einer Trocknungszeit von mindestens 12 h konnte damit begonnen werden, die Präparate zu färben. Die anstehenden Färbungen wurden nach den Richtlinien des Hämatologischen Labors des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg durchgeführt. Das Vorgehen wird im folgenden schematisch dargestellt:

May - Grünwald - Giemsa - Färbung nach PAPPENHEIM

Die zu färbenden Präparate wurden mittels einer Färbebrücke in die entsprechenden Lösungen verbracht.

May - Grünwald - Lösung		4 min.
May - Grünwald - Lösung	50 : 50	3 min.
Aqua demineralisata		
Giemsa - Lösung	1 : 50	25 min.
Weissesche Pufferlösung		
Aqua demin. (spülen)		
Lufttrocknen		

Berliner - Blau - Färbung

Diese Färbung erfolgt in verschließbaren Kunststoffküvetten.

Fixation: Formaldehyd-Dampf 37 %ig	10 min.
Kaliumferrocyanid-Lösung	15 min.
Aqua demin. (spülen)	
Lufttrocknen	

Berliner - Blau - Färbung mit Kernechtrot - Gegenfärbung

Fixation: Methanol 25 % p.a.	5 min.
Lufttrocknen	
Kaliumferrocyanid-Lösung	15 min.
Aqua demin. (spülen)	
Lufttrocknen	
Kernechtrot-Lösung 0.01 %	8 min.
Aqua demin. (spülen)	
Lufttrocknen	

Bei der Berliner-Blau-Reaktion wird das im Knochenmark vorhandene Nichthämoglobineisen durch die Blaufärbung nachweisbar. Der überwiegende Teil dieses Eisens liegt an ein hochmolekulares Protein gebunden vor, das sog. Apoferritin. Mit Eisen beladenes Apoferritin bezeichnet man als Ferritin. Ferritin ist in minimalen Dosen auch im Serum vorhanden und dort nachweisbar (s.u.)

Quantitative Beurteilung (RES-Eisen)

Für die quantitative Beurteilung des im Knochenmark durch die Berliner-Blau-Färbung nachweisbaren Eisens wurden die von HAUSMANN et al. angegebenen Kriterien zugrunde gelegt. **) Man unterteilt das gefärbte Eisen zunächst nach dem morphologischen Erscheinungsbild in diffus, schollig und granulär. Um nun aussagekräftige und vor allem reproduzierbare Ergebnisse zu bekommen, wurde eine Werteskala geschaffen:

Ø	-	kein anfärbbares RES-Eisen nachweisbar
((+))	-	nur in Spuren RES-Eisen nachweisbar
(+)	-	noch vermindertes RES-Eisen
+ - +++	-	ausreichend RES-Eisen vorhanden

Die Kernechtrot-Gegenfärbung ermöglichte das Auszählen der Sideroblasten, d.h. der Normoblasten, in deren Cytoplasma sich Eisengranula befanden. Die Kerne der Normoblasten färben sich hierbei intensiv rot.

Man zählt die Anzahl der Sideroblasten auf 100 Normoblasten aus und erhält somit den prozentualen Anteil.

**) Herrn Priv. Doz. Dr. med. Hausmann, Chefarzt der Hämatologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg der Stadt Hamburg gebührt unser aufrichtiger Dank für die von ihm und seinen Mitarbeitern freundlicherweise erhaltene Unterstützung bei der Beurteilung der Knochenmark-Präparate, sowie bei der Erlernung der Sternalpunktions- und Färbetechnik.

Armvenenpunktion und Aufarbeitung des
gewonnenen Materials

Nach Punktion einer gestauten Armvene mit einer eisenfreien Kanüle (V2a-Stahl) ausreichender Größe (1.1) ließen wir aus dieser 26 ml abtropfen. Davon wurden 4 ml in ein verschließbares Kunststoff-Röhrchen, das EDTA-Na-Kristalle enthielt, aufgefangen. 10 ml gelangten in ein Glasröhrchen, das zuvor durch Lagerung (24 h) in HCl eisenfrei gemacht worden war, weitere 10 ml in ein zweites Glasröhrchen. Schließlich wurde Blut zur Bestimmung der BSG abgenommen (Blut-Citrat-Gemisch, Verhältnis 5:1, Verfahren nach WESTERGREN). Aus dem ungerinnbar gemachten Blut bestimmten wir ein großes Blutbild, die Thrombozyten- und die Retikulozytenzahl. Es folgte die Anfertigung zweier Ausstrich-Präparate. Das eine diente der Ermittlung des Differential-Blutbildes (Färbung nach PAPPENHEIM), das zweite der Auszählung der Retikulozyten (Brillant-Kresylblau-Färbung). Zur Bestimmung der Thrombozytenzahl wurde Vollblut in einer Thrombozytenpipette bis zur Marke 1 luftblasenfrei aufgezogen und sofort anschließend bis zur Marke 101 Plaxan-Lösung nachgezogen. Nach vorsichtigem Schütteln der Pipette, Hämolyse der Erythrozyten und Sedimentation (30 min.) der Thrombozyten in der NEUBAUER-Zählkammer (feuchte Kammer) erfolgte die Auszählung. Zur Beurteilung kamen 16 große Quadrate. Der ermittelte Wert wurde mit dem Faktor 1000 multipliziert.

Die Werte des kleinen Blutbildes, wie Hb, Hkt, Erythrozytenzahl, Hb_E und Leukozyten lieferte der COULTER-COUNTER. Die beiden restlichen Röhrchen wurden zentrifugiert. Von dem Serumüberstand des eisenfreien Röhrchens wurden 2 ml in ein Kunststoff-Röhrchen pipettiert und sofort eingefroren. Der verbliebene Überstand diente zur Bestimmung der Serumeisenkonzentration. Nach Abschluß sämtlicher Untersuchungen transportierten wir die tiefgefrorenen Seren in einem mit Trockeneis gefüllten und isolierten Behältnis an die Medizinische Universitätsklinik Lübeck. Dort wurden nach der Methode von ADDISON, BEAMISH, HALES, HODGKIN, JACOBS und LLEWELLIN - einem quantitativen Nach-

weis des im Serum befindlichen Ferritins auf radioimmunologischer Basis - sämtliche Bestimmungen vorgenommen. *) siehe Seite - 11 -
Aus dem Serumüberstand des nicht eisenfreien Röhrchens bestimmte der Autoanalyzer folgende Werte: Blutzucker, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Gesamt-Eiweiß, Gesamt-Bilirubin, alk. Phosphatase, SGOT, HPO_4 , Cl und Cholesterin. Flammenphotometrisch wurden die Elektrolyte Na, K und Ca bestimmt. ***)

zu B + C - Protokollierung des Geburtsverlaufs und anamnestische Erhebungen

In diesem Zusammenhang wurden die Personalien der Patientin, vorliegende Befunde und Angaben bezüglich des Neugeborenen notiert, wobei unter anderem Krankenblatt und Mutterpaß als Informationsquelle dienten.

Bei der Erhebung der Anamnese, die im Laufe der ersten Tage des Wochenbettes erfolgte, wurde einerseits auf die Zeit vor der letzten Schwangerschaft eingegangen, zum anderen eben diese Gegenstand des Gespräches.

1. frühere Anamnese

Befragung nach früheren Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung von Nephritiden und Operationen.

2. Schwangerschaftsanamnese

- a) allgemein: Menarche, Cyclus, Fehlgeburten, frühere Schwangerschaften mit Datum und Verlauf, Geschlecht und Gewicht der Neugeborenen.
- b) jetzige Schwangerschaft: Letzte Regel, Anzahl der Vorsorge-Untersuchungen durch Hausarzt, Facharzt oder Klinik, dabei ermittelte Hb-Werte, Erkrankungen, insbesondere Blutungen und Hyperemesis.

***) Herrn Dr. med. Allner, Chefarzt des Zentrallabors des Akademischen Lehrkrankenhauses Fulda sowie seinen sämtlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sei an dieser Stelle für die bereitwillige und zuvorkommende Unterstützung, sowohl in Bezug auf die vom Labor durchgeführten Bestimmungen als auch die Überwindung technischer Schwierigkeiten betreffend, herzlich gedankt.

- c) Eisensubstitution: ja/nein, wieviel von welchem Präparat wie lange eingenommen wurde. Ob regelmäßige oder unregelmäßige Einnahme.

3. Eisenmangelercheinungen

Gezielte Befragung nach: physischer Leistungsschwäche, vermehrtem Schlafbedürfnis, leichter Ermüdbarkeit, Schwächeanfällen, Schwindelgefühl, Herzklopfen, Kurzatmigkeit, brüchigen Fingernägeln, Mundwinkelrhagaden.

4. ERGEBNISSE

Häufigkeit einer Eisenbehandlung in der Schwangerschaft und deren Indikation

Von den von uns untersuchten 117 Frauen am Ende der Schwangerschaft konnte bei zehn Patientinnen eine medikamentöse Eiseneinnahme anamnestisch weder gesichert noch ausgeschlossen werden. Leider war retrospektiv eine weitere Abklärung nicht möglich.

Von den verbliebenen 107 Schwangeren hatten

- 41 (= 38.3 %) keine Eisenbehandlung während ihrer Schwangerschaft erfahren,
- 66 (= 61.6 %) in ihrer Schwangerschaft Eisengaben verabreicht bekommen.

Die Information über Menge des substituierten Eisens, Art bzw. Name des verwendeten Präparates wurden durch anamnestische Erhebungen gewonnen. Es konnte aber durch Befragung der Frauen nicht festgestellt werden, welcher Art die Indikation zur Eisenbehandlung war, d.h. ob sie aus prophylaktischen oder therapeutischen Gesichtspunkten vorgenommen wurde. – Es sei hier kurz angemerkt, daß die Angaben bezüglich einer stattgehabten oder nicht stattgehabten Eisenbehandlung nur durch eine sorgfältige Anamnese erhalten wurden, weshalb es sich hier um eine retrospektive Studie handelt. – Aus den Eintragungen im Mutterpaß war jedoch immer der in der Vorsorge bestimmte Hämoglobin-Wert ersichtlich. Geht man davon aus, daß bei all den Frauen, die in ihrer Schwangerschaft anämisch ($Hb < 11-12 \text{ g\%}$) waren und Eisen eingenommen haben, eine Eisentherapie durchgeführt wurde, so zeigt sich, daß dies bei 15 von 66 mit Eisen behandelten Frauen der Fall war.

Hier lag die Gesamtdosis an elementarem Eisen

- bei 8 Frauen im Bereich bis 5000 mg
- bei 5 Frauen im Bereich von 5000 – 13000 mg
- bei 2 Frauen im Bereich über 13000 mg.

Bei 51 ohne erkennbaren Grund mit Eisen behandelten Frauen wurde eine Eisenprophylaxe angenommen.

Anzahl der Schwangerenvorsorge-Untersuchungen

TABELLE 1

Anzahl der Schwangerenvorsorge-Untersuchungen, bezogen auf
das nicht mit Eisen behandelte,
das mit Eisen therapierte und
das prophylaktisch mit Eisen behandelte Kollektiv.

		Anzahl der Vorsorge- Untersuchungen
ohne Eisenbehandlung	s	2 - 11
n = 41	m	5.5
Eisenprophylaxe	s	2 - 11
n = 51	m	7.1
Eisentherapie	s	5 - 9
n = 15	m	7.5

Es findet sich eine Zunahme der durchschnittlichen Schwangerenvorsorge-Frequenz von dem nicht mit Eisen behandelten, über das mit Eisen therapierte zu dem prophylaktisch mit Eisen behandelten Kollektiv.

Als nächstes interessierte das Spektrum der benutzten Eisenpräparate.

Verwendete Eisenpräparate

Es wurden insgesamt zwölf verschiedene Handelspräparate zur Eisenprophylaxe oder -therapie verwandt.

TABELLE 2

Name und Häufigkeit der verwendeten Präparate

Präparat	prozentualer Anteil	mg elementares Fe
Eryfer-Kapseln	25.6 %	50 mg Fe ⁺⁺
Hämatopan-Drug.	24.3 %	22.1 mg Fe ⁺⁺
Ferro sanol B-Kaps.	18.9 %	30 mg Fe ⁺⁺
Natabec-Kapseln	6.75 %	38.68 mg Fe ⁺⁺
Resoferriix-Drug.	5.4 %	37 mg Fe ⁺⁺
Ferrum Klinge-Kaps.	2.7 %	70 mg Fe ⁺⁺
Platulen-Kapseln	2.7 %	102 mg Fe ⁺⁺
Aktiferrin-Kapseln	2.7 %	63 mg Fe ⁺⁺
Parkevit-Fe Tabl.	2.7 %	103 mg Fe ⁺⁺
Ferro-Folsan-Drug.	2.7 %	36.84 mg Fe ⁺⁺
Ferlixir triplex	1.35 %	10 ml = 100 mg Fe ⁺⁺⁺
Jectofer - 1 Amp.	4.05 %	100 mg Fe ⁺⁺⁺

Bezüglich der chemischen Bindung des elementaren Eisens ergaben sich bei den oral zu applizierenden Präparaten im wesentlichen vier unterschiedliche Zusammensetzungen:

Eisen - II - Sulfat

Eisen - II - glykokoll - sulfat - komplex

Eisen - II - fumarat

Na - Eisen - III - citrat - komplex

Vier Frauen hatten in Verbindung mit der Applikation von zweiwertigem Eisen auch dreiwertiges Eisen oral oder parenteral bekommen. Damit ein vergleichbares Kollektiv entstand, wurden nur die Frauen berücksichtigt, bei denen oral zweiwertiges Eisen gegeben worden war.

Bei den verbleibenden 103 Frauen waren bei zwei die Knochenmark-Präparate nicht beurteilbar. In einem Fall gingen aufgrund labortechnischer Komplikationen einige Parameter wie Blutbild, Serumeisen verloren.

Unterteilung des Kollektives entsprechend der medikamentös verabreichten Gesamteisenmenge

Zur weiteren Auswertung kam somit ein Kollektiv von genau 100 Frauen am Ende der Schwangerschaft.

Hiervon hatten

39 Frauen (= 39 %) keine Eisenbehandlung während ihrer Schwangerschaft erfahren

61 Frauen (= 61 %) in ihrer Schwangerschaft Eisengaben verabreicht bekommen, wobei in 14 Fällen eine therapeutische Indikation vorlag.

Das Kollektiv ohne Eisenbehandlung ist im Hinblick auf die haematologische Auswertung als einheitlich anzusehen.

Bei den Frauen mit Eisenprophylaxe bzw. -therapie erscheint eine orientierende Einteilung nach der verabreichten Gesamteisendosis notwendig.

Hierbei ergibt sich eine Gesamteisendosis von

kleiner-gleich 5000 mg	bei 38 Frauen
5000-13000 mg	bei 15 Frauen
über 13000 mg	bei 8 Frauen.

Allgemeine sowie geburtshilflich-gynäkologische Daten

Um die haematologischen Daten der verschiedenen Kollektive in ihrer absoluten und relativen Wertigkeit besser beurteilen zu können, wird zunächst eine vergleichend tabellarische Darstellung der allgemeinen Parameter vorangestellt.

TABELLE 3

Vergleich der allgemeinen sowie geburtshilflich-gynäkologischen Daten von unbehandelten und mit Eisen behandelten Schwangeren

		ohne Eisen	Gesamteisendosis		
			bis 5 g	5-13 g	über 13 g
Alter (Jahre)	n	39	38	15	8
	s	19-46	18-42	17-38	17-32
	m	27	27	26	23
Gewicht (kg)	n	39	38	15	8
	s	49-100	53-101	51-82	60-87
	m	78.75	73.26	74.57	68.45
Parität		1.8	0.9	1.1	0.3
Frauen mit Fehlgeburten in früheren Schwsch.		9 = 23 %	8 = 21 %	3 = 20 %	1 = 12.5 %
durchschnittliche bisherige Dauer der Geschlechtsreife (Jahre)	n	39	38	15	8
	s	5-30	4-23	4-23	5-18
	m	13	13.5	13	10
Blutungen während der jetzigen Schwangersch.		6 = 15 %	5 = 13 %	6 = 40 %	2 = 25 %
Frühgeburten (Kinder unter 2500 g)		2 = 5 %	-	-	-
Schwangerschaftsdauer	n	39	38	15	8
	s	205-292	247-297	273-295	262-291
	m	274	278	282	281

Je höher die Menge des eingenommenen Eisens, desto geringer ist das durchschnittliche Alter und entsprechend auch das mittlere Gewicht. Bei den mit Eisen behandelten Frauen ist der Anteil der Erstgebärenden deutlich höher als bei den Frauen ohne Eisengaben. Umgekehrt weisen die letzteren gerade die meisten Mehrgebärenden auf.

Interessanterweise findet sich bei den nicht mit Eisen behandelten Frauen die höchste Rate an Fehlgeburten in früheren Schwangerschaften.

Vergleicht man die wichtigsten Parameter – wie durchschnittliches Alter, Gewicht und bisherige Dauer der Geschlechtsreife – der unterschiedlich behandelten Frauen miteinander, so zeigen sich nur geringe Unterschiede.

Wesentliche Differenzen ergeben sich im Verhältnis von Erstgebärenden zu Mehrgebärenden. Ferner zeigen sich deutliche Unterschiede in der Häufigkeit von Fehlgeburten in früheren Schwangerschaften. Während der jetzigen Schwangerschaft hatten die nicht mit Eisen behandelten Frauen als einzige Frühgeburten – zwei – zu verzeichnen.

Zuordnung der spezifischen hämatologischen Parameter zur Gesamteisendosis und deren vergleichend tabellarische Darstellung

Die Suffizienz einer oralen Eisenkompensationstherapie äußert sich letztlich im Füllungsgrad der Eisenspeicher, also auch desjenigen im Knochenmark.

Um dies deutlich zu machen, wird mit der Darstellung des Speichereisens begonnen. Die Ergebnisse beziehen sich auf den Nachweis von Nichthämoglobineisen in den retikuloendothelialen Zellen des Knochenmarkes durch die Berliner-Blau-Färbung in Ausstrich-Quetsch-Präparaten. Zur Beurteilung des quantitati-

ven Speichereisengehaltes wurde die Einteilung nach HAUSMANN und KUSE zugrunde gelegt (s. Methodik).

TABELLE 4

Knochenmarkeisenverhältnisse bei unterschiedlich mit Eisen behandelten Frauen.

Knochenmark- eisen	ohne Eisen	Gesamteisendosis		
		bis 5 g	5-13 g	über 13 g
Ø	26 = 66.6 ‰	31 = 81.6 ‰	3 = 20 ‰	2 = 25 ‰
((+))	5 = 12.8 ‰	4 = 10.5 ‰	5 = 33.3 ‰	1 = 12.5 ‰
(+)	5 = 12.8 ‰	2 = 5.2 ‰	5 = 33.3 ‰	2 = 25 ‰
+ - +++	3 = 7.7 ‰	1 = 2.6 ‰	2 = 13.3 ‰	3 = 37.5 ‰

Nicht mehr nachweisbares Speichereisen war bei nicht und gering mit Eisen behandelten Frauen drei mal so häufig zu beobachten, wie bei Frauen mit höheren Gesamteisendosen. Vermindert nachweisbares Eisen war mit einem Anteil von 2/3 bei denjenigen, die zwischen 5 bis 13 g Eisen eingenommen hatten, am häufigsten.

Hatten Frauen mehr als 13 g Eisen bekommen, war in über 1/3 aller Fälle ausreichend Speichereisen nachweisbar. Dies war mit Abstand der höchste Anteil. Der diesbezüglich zweithöchste Anteil wurde bei einer Gesamteisendosis von 5 - 13 g erreicht.

Nicht ausreichend gefüllte Eisenspeicher fanden sich bei Frauen ohne Eisenbehandlung in 92.3 ‰, mit Eisenbehandlung entsprechend

der Gesamteisendosis bei denjenigen bis 5 g Eisen in 97.4 %,
 bei 5 – 13 g Eisen in 86.6 %
 und bei Einnahme von mehr als 13 g Eisen in 62.5 %.

Eisen wird im Organismus im Retikulo-Endothelialen-System gespeichert, wo es als Ferritin, einem hochmolekularen und wasserlöslichen Protein vorliegt.

Normalerweise findet man Ferritin als intrazellulären Bestandteil vor, aber seit einiger Zeit ist es auch möglich, geringe Mengen von im Blut zirkulierendem Ferritin, das die Menge des im Körper gespeicherten Eisens spiegelt, zu bestimmen.

TABELLE 5

Verhältnis von Knochenmark-Eisen zur mittleren Serumferritinkonzentration in Abhängigkeit von der verabreichten Gesamteisendosis.

		ohne Eisen	Gesamteisendosis		
			bis 5 g	5 – 13 g	über 13 g
Serumferritinkonzentration in ng/ml	n	39	38	15	8
	s	1 – 130	3 – 204	10 – 125	18 – 130
	m	41	59	56	69
ausreich.Knochenmarkeisen nachweisbar in Prozent		7.7 %	2.6 %	13.4 %	37.5 %

Zur Zunahme der Serumferritinkonzentration mit steigender Gesamteisendosis geht der insgesamt größer werdende Anteil Frauen mit ausreichend nachweisbarem Speichereisen zwar in etwa parallel, doch weist der letztere Schwankungen auf, die keine genaue Korrelation zum Serumferritin erkennen lassen.

Ein weiterer im Zusammenhang mit der Befundung des Knochenmarkes wichtiger Parameter ist die Sideroblastenzahl. Darunter

verstehen man kernhaltige Vorstufen der Erythropoese mit nichthämoglobineisenhaltigen Granula im Zytoplasma, darstellbar durch die Berliner-Blau-Reaktion (15).

Erst wenn die Eisenreserven nahezu oder vollständig erschöpft sind, beginnt das Plasma-Eisen zu sinken. Von diesem Moment an wird auch die Erythropoese beeinträchtigt. Immer weniger Erythroblasten enthalten Eisengranula im Zytoplasma, die sog. Sideroblasten verschwinden allmählich aus dem Knochenmark (17). Ein Abfallen der Sideroblastenzahl unter 15 % muß als deutlich vermindert angesehen werden.

TABELLE 6

Anteil der Frauen mit erniedrigter Sideroblastenzahl in Abhängigkeit von der Eisenbehandlung.

	ohne Eisen	Gesamteisendosis		
		bis 5 g	5 – 13 g	über 13 g
Sideroblastenzahl	22	15	5	1
kleiner als 15 %	= 62.8 %	= 42.8 %	= 38.5 %	= 12.5 %
Sideroblastenzahl	13	20	8	7
größer als 15 %	= 37.2 %	= 57.2 %	= 61.5 %	= 87.5 %

Es ist augenfällig, wie mit steigender Gesamtdosis der Anteil der Frauen mit verminderter Sideroblastenzahl kleiner wird. Dabei fällt der prozentuale Anteil von 62.8 % bei den nicht mit Eisen behandelten Frauen um ca. 50 % auf nur noch 12.5 % bei den mit über 13 g Eisen behandelten Patientinnen.

Bevor es bei fehlendem Speichereisen zu einem Abfallen der Hämoglobinkonzentration kommt, wird zunächst ein erniedrigtes Serum-eisen nachweisbar.

Der mütterliche Plasma-Eisenspiegel beträgt im letzten Drittel der Schwangerschaft, also zu der Zeit, wo dem Feten die größten Eisenmengen zugeführt werden, 50 – 100 y% (17). Als Grenzwert muß jedoch aufgrund der hier verwendeten Methode eine Serum-eisenkonzentration von 60 y% zugrunde gelegt werden, was den physiologischen Verhältnissen weitgehend gerecht wird.

TABELLE 7

Prozentualer Anteil der Frauen mit erniedrigter Serumeisenkonzentration entsprechend der eingenommenen Gesamteisenmenge.

	ohne Eisen	Gesamteisendosis		
		bis 5 g	5 – 13 g	über 13 g
Serumeisenkonz.	15	9	2	4
kleiner als 60 y%	= 38.5 %	= 23.7 %	= 13.3 %	= 50 %
Serumeisenkonz.	24	29	13	4
größer als 60 y%	= 61.5 %	= 76.3 %	= 86.7 %	= 50 %

Deutlich erkennbar ist eine Abnahme des Anteiles der Frauen mit einem Plasma-Eisenspiegel unter 60 y% bei zunehmender Gesamteisendosis. Diese Entwicklung wird jedoch von den Frauen mit einer Gesamteisenmenge über 13 g durchbrochen; hier ist der Prozentsatz der Frauen mit erniedrigtem Serumeisenspiegel am höchsten.

Wie oben erwähnt, wird von dem Moment an, wo das Plasma-Eisen zu sinken beginnt, auch die Erythropoese beeinträchtigt. In diesem Stadium sind die roten Blutkörperchen wahrscheinlich hypochrom und normozytär, erst später werden sie mikrozytär (17), d.h. auf Dauer sinkt auch die mittlere Hämoglobinkonzentration.

TABELLE 8

Durchschnittliche Hämoglobinkonzentration am Ende der Schwangerschaft bei Frauen mit und ohne Eisenbehandlung.

		ohne Eisen	Gesamteisendosis		
			bis 5 g	5 - 13 g	über 13 g
Hämoglobin- konzentration g %	n	39	38	15	8
	s	10.4-14.8	7.9-14.5	11.2-16.2	10.9-14.0
	m	12.45	12.45	13.3	12.5

Kein Unterschied bezüglich der mittleren Hämoglobinkonzentration am Ende der Schwangerschaft findet sich bei Frauen ohne - und solchen mit geringer Eisenbehandlung. Bei denjenigen Schwangeren mit einer Gesamteisendosis von 5 bis 13 g findet sich eine demgegenüber um nahezu 1 g% höhere Hämoglobinkonzentration. Frauen, die mehr als 13 g Eisen eingenommen haben, weisen eine nahezu unveränderte Hämoglobinkonzentration auf wie das nicht oder gering mit Eisen behandelte Kollektiv.

TABELLE 9

Auswirkungen einer Eisenbehandlung in Abhängigkeit von der verabreichten Gesamteisendosis auf das mütterliche Hb_E am Ende der Schwangerschaft.

Hb_E	ohne Eisen	Gesamteisendosis		
		bis 5 g	5 - 13 g	über 13 g
Kleiner als 28 yy	10 = 26.3 %	10 = 26.3 %	1 = 6.6 %	1 = 12.5 %
28 - 32 yy	25 = 65.8 %	26 = 68.4 %	8 = 53.3 %	7 = 87.5 %
größer als 32 yy	3 = 7.9 %	2 = 5.3 %	6 = 40 %	-

Die nicht und die gering mit Eisen behandelten Frauen – bis 5 g – stellen mit jeweils mehr als 25 % den größten Prozentsatz an hypochromen Schwangeren.

Der größte Anteil an normochromen Frauen war bei denjenigen mit einer Gesamteisendosis von mehr als 13 g zu finden. Der höchste Prozentsatz an hyperchromen Schwangeren hingegen fand sich in der Gruppe Frauen, deren Gesamteisenmenge im Bereich von 5 bis 13 g lag.

Von den hypochromen Schwangeren wiesen gleichzeitig eine Anämie, d.h. eine mittlere Hämoglobinkonzentration von weniger als 12 g% auf:

- bei Frauen ohne Eisenbehandlung 60 %,
- bei denjenigen mit einer Gesamteisenmenge bis 5 g noch 30 %,
- während bei Frauen mit höheren Eisendosen in keinem Fall eine hypochrome Anämie zu verzeichnen war.

Einfluß des Anämiegrades auf das Geburtsgewicht

TABELLE 10

Aufstellung über das Vorkommen von Anämien (Hb kleiner als 12 g%) unter Berücksichtigung des Schweregrades, bezogen einmal auf das Gesamtkollektiv und zum anderen auf die unterschiedlich mit Eisen behandelten Frauen.

Außerdem wird das durchschnittliche Neugeborenen-gewicht den verschiedenen Anämiegraden zugeordnet.

Anämiegrad - g%		12.0 - 11.0	10.9 - 9.0	kl. als 9.0
Gesamtkollektiv		18 = 18 %	9 = 9 %	1 = 1 %
mittleres	s	2580 - 4160	1380 - 4430	-
Neugeborenen- gewicht in g	m	3368	3255.5	3200
Frauen ohne Eisenbehandlung		6 = 15.4 %	5 = 12.8 %	-
Gesamteisendosis bis 5 g		7 = 18.4 %	3 = 8.0 %	1 = 2.6 %
Gesamteisendosis von 5 - 13 g		2 = 13.3 %	-	-
Gesamteisendosis über 13 g		3 = 37.5 %	1 = 12.5 %	-

Von den oben angeführten Parametern sagt jeder einzelne für sich genommen nur bedingt etwas über den Zustand des Eisenhaushaltes aus. Um eindeutige Aussagen über den mütterlichen Eisenstatus am Ende der Schwangerschaft zu erhalten, bedarf es einer Berücksichtigung vieler Parameter, deren Gesamtaussage das evtl. Vorhandensein eines Eisenmangels und dessen Stärke sichern läßt.

Häufigkeit des Eisenmangels am Ende
der Schwangerschaft

TABELLE 11

Art und Vorkommen von Eisenmangelzuständen bei 100 Frauen am Ende der Schwangerschaft - unabhängig von einer Eisenprophylaxe bzw. -therapie.

	Normal	prälatenter Eisenmangel	latenter Eisenmangel	manifesten Eisenmangel
Anzahl	9	36	29	26
durchschnittl. Knochenmark-eisen	+++ - +	(+) - ((+))	((+)) - ∅	∅
durchschnittl. Serum - Eisen	9	36	29	26
in y%	47 - 122	80 - 228	13 - 174	14 - 166
	76.2	121.4	57.6	71.9
durchschnittl. Hämoglobin-konzentration	9	36	29	26
in g%	12.0 - 14.3	11.9 - 16.2	11.6 - 14.8	7.9 - 11.9
	12.8	13.3	12.49	11.1
durchschnittl. Serum-ferritin	9	36	29	26
in ng/ml	18 - 130	3 - 175	5 - 204	1 - 125
	78.2	54	49	45

Von einhundert Frauen am Ende der Schwangerschaft konnte durch die Untersuchungen des Speichereisens in 91 % ein Eisenmangelzustand nachgewiesen werden. In der Tabelle 11 sind darunter die durchschnittlichen Serumeisen-, Hämoglobin- und Serumferritinwerte angegeben.

Bei 9 Frauen mit vollem Eisenspeicher im Knochenmark gab es drei, bei denen das Serumeisen erniedrigt war, während die Hämoglobinwerte immer über 12.0 g% und die Serumferritinwerte zwischen 12 und 300 ng/ml lagen.

Bei 36 Frauen bestand ein prälatenter Eisenmangelzustand. Hier war das Knochenmarkeisen vermindert, während das Serumferritin und die Hämoglobinkonzentration im Normbereich lagen.

Bei 29 Frauen mit latentem Eisenmangel war Nichthämoglobineisen im Knochenmark überhaupt nicht mehr oder nur noch in Spuren nachweisbar. Drei dieser Frauen hatten Serumeisenspiegel, die über 80 y% lagen. Es handelte sich um Frauen mit einer Eisentherapie. Die Hämoglobinwerte lagen im Durchschnitt bei 12.49 g% und damit noch im Normbereich. Infolge der Eisentherapie wiesen die Serumferritinwerte einen höheren Schwankungsbereich auf (5 - 204 ng/ml).

Bei den Frauen mit manifestem Eisenmangel - 26 - war kein Knochenmarkeisen mehr nachweisbar, obwohl auch hier infolge einer Eisenbehandlung bei 13 Frauen normale Serumeisenwerte und bei 11 erhöhte Serumferritinwerte festgestellt wurden. Die Hämoglobinkonzentration befand sich stets unter 12.0 g%.

Im weiteren soll nun untersucht werden, wie sehr das Vorkommen von Eisenmangelzuständen am Ende der Schwangerschaft durch eine Eisenbehandlung beeinflußt werden kann.

Häufigkeit des Eisenmangels am Ende der Schwangerschaft in Abhängigkeit von der substituierten Eisenmenge.

TABELLE 12

Auswirkungen einer Eisenprophylaxe bzw. -therapie auf die Häufigkeit und das Ausmaß von Eisenmangelzuständen am Ende der Schwangerschaft unter Berücksichtigung der verabreichten Gesamteisendosis.

	ohne Eisen	Gesamteisendosis		
		bis 5 g	5 - 13 g	über 13 g
Normal	3 = 7.7 ‰	1 = 2.6 ‰	2 = 13.3 ‰	3 = 37.5 ‰
prälatenter Eisenmangel	10 = 25.6 ‰	17 = 44.7 ‰	8 = 53.5 ‰	1 = 12.5 ‰
latenter Eisenmangel	15 = 38.5 ‰	9 = 23.7 ‰	3 = 20.0 ‰	2 = 25 ‰
manifeste Eisenmangel	11 = 28.2 ‰	11 = 28.9 ‰	2 = 13.3 ‰	2 = 25 ‰

Es ist augenfällig, daß mit zunehmender Gesamteisendosis – nur bezogen auf das mit Eisen behandelte Kollektiv – der Prozentsatz an Frauen ohne Eisenmangel deutlich höher liegt. Frauen, die mehr als 13 g Eisen verabreicht bekamen, weisen somit den höchsten Prozentsatz an normalem Eisenstatus auf. Entsprechend nehmen mit höherer Gesamteisenmenge Eisenmangelzustände, bezogen auf prälatenten, latenten und manifesten Eisenmangel zusammen, ab und zwar von 97.3 ‰ bis auf 62.5 ‰. Dieselbe Entwicklung läßt sich innerhalb der latenten und manifesten Eisenmangelzustände, auch unter Einbeziehung des nicht mit Eisen behandelten Kollektives, bis zu einer Gesamteisenmenge von 13 g ebenfalls erkennen. Darüber nimmt der Prozentsatz an Eisenmangelzuständen wieder zu.

Nicht mit Eisen behandelte Frauen weisen einen etwas höheren Anteil an normalem Eisenstatus auf als Frauen mit einer Gesamteisendosis unter 5 g. Entsprechend liegt bei den nicht mit Eisen behandelten Frauen der Prozentsatz sämtlicher Eisenmangelzustände um 5 % niedriger.

Beeinflussung von Serumferritin, Serumeisen und Gewicht der Neugeborenen durch mütterliche Eiseneinnahmen in der Schwangerschaft.

Bisher wurden die Auswirkungen einer Eisenprophylaxe bzw. -therapie ausschließlich auf den mütterlichen Eisenstatus untersucht. Im folgenden soll nun anhand der vom Neugeborenen vorliegenden Werte, wie Gewicht, Serumeisenkonzentration und Serumferritinkonzentration, eine eventuelle Beeinflussung derselben durch mütterliche Eiseneinnahmen ermittelt werden.

TABELLE 13

Beziehung zwischen dem Ausmaß der Eisenkompensationstherapie bei Schwangeren und dem Gewicht der Neugeborenen.

Gewicht in Gramm		männl. u. weibl. Ng.	weibl. Ng.	männl. Ng.
keine Eisen- behandlung n = 39	s	1380 - 4250	1380 - 4250	2750 - 4150
	m	3288	3285	3290
Gesamteisen- dosis bis 5 g n = 38	s	2750 - 4430	2800 - 4430	2750 - 4040
	m	3369	3450	3304
Gesamteisen- dosis von 5 - 13 g n = 15	s	2750 - 4110	2750 - 3840	3150 - 4110
	m	3370	3257	3596
Gesamteisen- dosis über 13 g n = 8	s	2700 - 4050	3000 - 4050	2700 - 4030
	m	3412	3605	3220

Mit zunehmender Eiseneinnahme der Mutter steigt das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen, bezogen auf männliche und weibliche Neugeborene, etwas an. Betrachtet man nur das Gewicht der weiblichen Neugeborenen, so läßt sich diese Entwicklung, wenn auch mit einer Unterbrechung im Bereich von 5 - 13 g Eisen, ebenfalls erkennen. Bei der isolierten Betrachtung des Gewichtes der männlichen Neugeborenen findet sich eine Zunahme des Geburtsgewichtes bis zu einer Eisenmenge von 13 g. Über 13 g ergibt sich das niedrigste Durchschnittsgewicht überhaupt.

TABELLE 14

Vergleichende Darstellung der durchschnittlichen Serumeisenkonzentration des Neugeborenen und der Mutter unter Berücksichtigung der verabreichten Gesamteisendosis.

durchschnittl. Serumeisenkonz.		ohne Eisen	Gesamteisendosis		
			bis 5 g	5 - 13 g	über 13 g
in y%	n	39	38	15	8
Neugeborene	s	31 - 228	46 - 191	63 - 184	72 - 149
	m	115.8	132.9	126.3	99.6
in y%	n	39	38	15	8
Mutter	s	14 - 174	13 - 228	16 - 187	24 - 102
	m	73.5	93.6	105.7	65.5

Bis zu einer Gesamteisenmenge von 13 g ist eine Zunahme der mütterlichen Serumeisenkonzentration zu erkennen. Bei den Neugeborenen läßt sich eine parallele Entwicklung nur bis zu einer Eisenmenge von kleiner - gleich 5 g nachweisen. In beiden Fällen ist bei höherer Eisendosierung wieder eine Abnahme der Serumeisenkonzentration zu verzeichnen.

TABELLE 15

Durchschnittliche Serumferritinkonzentrationen der Neugeborenen im Verhältnis zu denen der Mutter, unter Berücksichtigung der verabreichten Gesamteisendosis.

durchschnittl. Serumferritin- konzentr. (ng/ml)		ohne Eisen	Gesamteisendosis		
			bis 5 g	5 - 13 g	über 13 g
Neugeborene	n	39	38	15	8
	s	11 - 1050	10 - 560	75 - 500	8 - 340
	m	168	228	208	208
Mutter	n	39	38	15	8
	s	1 - 130	3 - 204	10 - 125	18 - 130
	m	41	59	56	69

Die mittlere Serumferritinkonzentration, sowohl der nicht mit Eisen behandelten Frauen als auch deren Kinder, liegt wesentlich niedriger, als bei den mit Eisen behandelten Frauen und ihren Kindern.

Während aber bei den mit Eisen behandelten Frauen das mütterliche Serumferritin mit steigender Gesamteisendosis ebenfalls zunimmt, zeigt dasjenige der Neugeborenen ein nahezu unverändertes Niveau, ja sogar eine leichte Abnahme.

Auswertung der diversen hämatologischen Parameter
entsprechend der Indikation zur Eisenbehandlung-
Therapie oder -Prophylaxe.

Die Ergebnisse, die wir nach Untersuchung von 100 Frauen am Ende der Schwangerschaft, unterteilt entsprechend der von ihnen eingenommenen Eisenmengen, erhielten, waren in mehreren Punkten nicht befriedigend. Es werden deshalb im folgenden die hämatologischen Befunde in Beziehung zur Art der Eisenbehandlung, d.h. zur Indikation, auch unter Berücksichtigung der Gesamteisendosis, gebracht.

TABELLE 16

Knochenmarkeisen-Verhältnisse bei nicht mit Eisen behandelten Frauen, bei therapeutisch und prophylaktisch mit Eisen behandelten Frauen.

		ohne Eisen n = 39	Eisenprophylaxe n = 47	Eisentherapie n = 14
Knochen- mark- eisen	Ø	26 / 66.6 %	26 / 55.3 %	10 / 71.4 %
	((+))	5 / 12.8 %	9 / 19.1 %	1 / 7.1 %
	(+)	5 / 12.8 %	6 / 12.8 %	3 / 21.4 %
	+ - +++	3 / 7.0 %	6 / 12.8 %	-

Bei den in ihrer Schwangerschaft nicht mit Eisen behandelten Frauen konnte in 93 % im Knochenmark eine deutliche Verminderung der Eisenreserve festgestellt werden. Bei den Frauen mit Eisenprophylaxe waren es immerhin noch 87 % ohne ausreichenden Knochenmarkeisenbefund. Hingegen ließ sich in der Gruppe der Frauen mit Eisentherapie in 100 % eine Verminderung der Eisenreserve nachweisen. Trotz Eisentherapie waren in 71 % Eisenreserven nicht mehr nachweisbar.

Die durchschnittlichen Hämoglobin-, Serumeisen- und Serumferritinkonzentrationen unterschieden sich bei den Schwangeren ohne Eisenbehandlung (12.45 g%, 73.5 y% und 41 ng/ml) nicht von denjenigen der mit Eisen therapierten Frauen (12.5 g%, 78.6 y% und 45.1 ng/ml). Lediglich die prophylaktisch mit Eisen behandelten Schwangeren hatten höhere Serumeisen- und Serumferritinwerte (12.7 g%, 97.1 y% und 64.2 ng/ml).

Da unterschiedliche Eisenmengen eingenommen wurden, erfolgte eine Unterteilung, jeweils innerhalb des Kollektives mit Eisentherapie und desjenigen mit Eisenprophylaxe, entsprechend der Gesamteisendosis.

TABELLE 17

Auswirkungen einer Eisentherapie auf Knochenmarkeisen, Serumferritin, Serumeisen und Hämoglobin in der Schwangerschaft, entsprechend der Gesamteisenmenge.

Gesamt eisenmenge	Knochenmarkeisen		durchschn. Ferritin	durchschn. Serumeisen	durchschn. Hb
bis 5 g n = 8	Ø	7 / 87.5 %	37.7 ng/ml	82.6 y%	12.2 g%
	((+))	1 / 12.5 %			
	(+)	-			
	+ - +++	-			
5 - 13 g n = 4	Ø	2 / 50 %	47.7 ng/ml	80.7 y%	12.8 g%
	((+))	-			
	(+)	2 / 50 %			
	+ - +++	-			
über 13 g n = 2	Ø	1 / 50 %	69.5 ng/ml	58.5 y%	13.2 g%
	((+))	-			
	(+)	1 / 50 %			
	+ - +++	-			

Aus Tabelle 17 ist ersichtlich, daß bei einer Eisentherapie mit Zunahme der Dosis auch das Knochenmarkeisen etwas zunimmt und Hämoglobin- sowie Serumferritinkonzentration deutlich ansteigen, während die mittlere Serumeisenkonzentration hingegen abfällt. Allerdings muß hervorgehoben werden, daß die Gruppe über 13 g Eisen nur zwei Frauen enthält, so daß ein statistischer Vergleich nicht durchführbar ist.

TABELLE 18

Auswirkungen einer Eisenprophylaxe in der Schwangerschaft auf Knochenmarkeisen, Serumferritin, Serumeisen und Hämoglobin in Abhängigkeit von der eingenommenen Eisenmenge.

Gesamt-eisenmenge	Knochenmarkeisen			durchschn. Ferritin	durchschn. Serumeisen	durchschn. Hb
bis 5 g n = 30	Ø	24 / 80	%	67.2 ng/ml	102 y%	12.5 g%
	((+))	3 / 10	%			
	(+)	2 / 6.6	%			
	+ - +++	1 / 3.3	%			
5 - 13 g n = 11	Ø	1 / 9.1	%	59.5 ng/ml	114.8 y%	13.9 g%
	((+))	5 / 45.45	%			
	(+)	3 / 27.27	%			
	+ - +++	2 / 18.18	%			
über 13 g n = 6	Ø	1 / 16.6	%	68.3 ng/ml	67.8 y%	12.3 g%
	((+))	1 / 16.6	%			
	(+)	1 / 16.6	%			
	+ - +++	3 / 50	%			

Tabelle 18 zeigt, daß bei einer in der Schwangerschaft durchgeführten Eisenprophylaxe mit Zunahme der Gesamteisendosis bis einschließlich 13 g die mittlere Serumeisen- und Hämoglobinkonzentration – bei nur gering absinkender Serumferritinkonzentration – ansteigen. Der Anteil des nicht mehr nachweisbaren Knochenmarkeisen fällt von 80 % auf nur noch 9.1 % ab.

Bei einer Eisenmenge über 13 g steigt die Ferritinkonzentration im Serum wieder an und erreicht den höchsten Durchschnittswert. Serumeisen- und Hämoglobinkonzentration hingegen sinken ab.

Von Interesse war weiterhin der Einfluß der Eisenmenge auf die Anämiehäufigkeit am Ende der Schwangerschaft.

TABELLE 19

Anämiefrequenz und -grad am Ende der Schwangerschaft in Abhängigkeit von einer Eisenbehandlung, deren Gesamtdosis und Indikation.

keine Eisenbehandlung	11.9 – 11.0 g%	10.9 – 9.0 g%	kl. als 9.0 g%
	6 / 15.4 %	5 / 12.8 %	–

Eisenprophylaxe	11.9 – 11.0 g%	10.9 – 9.0 g%	kl. als 9.0 g%
bis 5 g, n = 30	5 / 16.6 %	1 / 3.3 %	1 / 3.3 %
5 – 13 g, n = 11	–	–	–
üb. 13 g, n = 6	2 / 33.3 %	1 / 6.6 %	–

Eisentherapie	11.9 – 11.0 g%	10.9 – 9.0 g%	kl. als 9.0 g%
bis 5 g, n = 8	2 / 25 %	2 / 25 %	–
5 – 13 g, n = 4	2 / 50 %	–	–
üb. 13 g, n = 2	–	–	–

Bezüglich Ausmaß und Frequenz von Anämien am Ende der Schwangerschaft bei stattgefundener Eisentherapie zeigt Tabelle 19, daß sowohl die Schwere der Anämien als auch deren Häufigkeit mit steigender Gesamteisendosis abnehmen, so daß im Bereich über 13 g keine Anämien mehr zu verzeichnen waren.

Wurde die Eisenbehandlung aus prophylaktischen Gründen durchgeführt, so läßt sich eine analoge Entwicklung erkennen, die allerdings im Bereich über 13 g einen anderen Verlauf nimmt. Hier sind zwei leichte und eine mittelschwere Anämie zu registrieren.

Frauen ohne Eisenbehandlung weisen absolut gesehen mehr mittelschwere Anämien auf als Frauen mit einer Eisenprophylaxe bzw. -therapie.

Bei den Frauen mit durchgemachter Eisentherapie findet man im Bereich bis 5 g zwei mittelschwere, hypochrome Anämien. Wurde eine Eisenprophylaxe durchgeführt, so zeigte sich im Bereich bis 5 g Eisen eine mittelschwere, hypochrome Anämie. Bei Frauen ohne Eisenbehandlung fanden sich insgesamt sechs hypochrome Anämien, davon vier im Bereich von 11.9 - 11.0 g% und zwei im Bereich von 10.9 - 9.0 g%.

Beeinflussung von Gewicht, Serumeisen- und Serumferritinkonzentration beim Neugeborenen durch mütterliche Eiseneinnahmen.

TABELLE 20

Auswirkungen einer Eisentherapie bzw. -prophylaxe in der Schwangerschaft auf das Serumferritin, Serumeisen und Gewicht des Neugeborenen unter Berücksichtigung der verabreichten Gesamteisendosis.

Neugeborenes		durchschn. Ferritin	durchschn. mütterl. Ferritin	durchschn. Serumeisen	durchschn. Gewicht
keine Eisen- behandlung n = 39		168 ng/ml	41 ng/ml	116 y%	3288 g
Eisen- therapie n = 14	- 5 g	279 ng/ml	37.7 ng/ml	134 y%	3447.5 g
	5 - 13 g	222.5 ng/ml	47.7 ng/ml	127 y%	3312.5 g
	üb. 13 g	285 ng/ml	69.5 ng/ml	126 y%	3350 g
Eisen- prophyl. n = 47	- 5 g	206.8 ng/ml	67.2 ng/ml	132.6 y%	3348.6 g
	5 - 13 g	202.3 ng/ml	59.5 ng/ml	126 y%	3361.8 g
	üb. 13 g	182.2 ng/ml	68.3 ng/ml	98.3 y%	3438 g

Das durchschnittliche Serumferritin, Serumeisen und Gewicht der Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Eisentherapie erfahren hatten, zeigt trotz steigender Gesamteisendosis ein annähernd gleiches Niveau.

Dasselbe läßt sich für die Neugeborenen sagen, deren Mütter in der Schwangerschaft prophylaktisch mit Eisen behandelt wurden. Allerdings trifft dies hier nur bis zu einer Gesamteisenmenge von einschließlich 13 g zu. Darüber ist eine Abnahme der Serumferritinkonzentration und der Serumeisenkonzentration festzustellen. In jedem Fall, in dem die Mutter während ihrer Schwangerschaft mit Eisen behandelt wurde, liegt das durchschnittliche Serumferritin und Gewicht der Neugeborenen höher als bei den Kindern nicht mit Eisen behandelter Mütter.

Rein theoretische Betrachtungen zum Ausmaß
des Gesamtkörpereisendefizits am Ende der
Schwangerschaft unter Berücksichtigung der
substituierten Eisenmenge.

Für die Berechnung des Gesamtkörpereisendefizites (GKED) bei
nicht schwangeren, geschlechtsreifen Frauen gilt (nach BEGEMANN):

Das Gesamtblutvolumen beträgt ca. 7 % des Körpergewichtes.
Gesamtblutvolumen x Hämoglobinkonz. = Gesamt-Hb-Menge in g.
Gesamt-Hb-Menge (mg) x 0.3465079 % (prozentualer Anteil des
Eisens am Hb) = Gesamthämoglobineisen (mg).

$$\frac{\text{Gesamthämoglobineisen}}{\text{Hb-Wert}} = \text{Gesamthämoglobineisen} / 1 \text{ g\% Hb}$$

$$\frac{\text{Körpergewicht in g}}{\text{Gesamt-Hb-Eisen} / 1 \text{ g\% Hb}} = \underline{\underline{0.2421666 \% = \text{constant}}}$$

Ist das Gewicht bekannt, so errechnet man von diesem Wert
0.2421666 % und erhält die Menge des pro 1 g / 100 ml x dem
Gesamtblutvolumen im Körper befindlichen Eisens, also des ge-
samten im Blut befindlichen Hämoglobineisens, das einer Kon-
zentration von 1 g% entspricht.

Für die Berechnung des Gesamtkörpereisendefizites bei der Frau
am Ende der Schwangerschaft gilt:

Am Ende der Gravidität ist das Blutvolumen im Durchschnitt um
26 % gegenüber einer vergleichbaren Nichtschwangeren erhöht
(GÖLTNER). Das Blutvolumen beträgt somit am Ende der Schwan-
gerschaft 7.6 % des Körpergewichtes. Errechnung wie oben.

$$\frac{\text{Körpergewicht in g}}{\text{Gesamt-Hb-Eisen} / 1 \text{ g\% Hb}} = \underline{\underline{0.2633459 \% = \text{constant}}}$$

Errechnet man vom Körpergewicht (g) 0.2633459 %, so erhält man die Menge des gesamten im Blut befindlichen Hämoglobineisens, das einer Konzentration von 1 g% Hb entspricht.

Differenz von tatsächlichem Hb-Gehalt und dem optimalen von 15.0 g% multipliziert mit dem Gesamt-Hb-Eisen entsprechend einer Konzentration von 1 g% ergibt das Gesamtkörper-Hb-Eisendefizit.

Ferner müssen bei Vorliegen eines prälatenten oder latenten Eisenmangelzustandes 800 mg defizitäres Reserveeisen addiert werden.

Durchschnittliches Gesamtkörpereisendefizit am Ende der Schwangerschaft in den unterschiedlich mit Eisen behandelten Kollektiven. Als Bezug soll folgendes Beispiel dienen: Im prälatenten / latenten Eisenmangelzustand fehlen der Frau 800 mg Reserveeisen. Bei einer 60 kg schweren "Standard-Frau" sind dies bereits 23 % des optimalen Gesamtkörpereisens (12).

Durchschnittliches Gesamtkörpereisendefizit am Ende der Schwangerschaft in Prozent vom optimalen Gesamtkörpereisen ausgedrückt:

ohne Eisenbehandlung	...	31.1 %
Gesamteisendosis bis 5 g	...	29.1 %
von 5 - 13 g	...	22.7 %
über 13 g	...	13.5 %

5. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde, unter Berücksichtigung verschiedener diagnostischer Möglichkeiten, der hohe Prozentsatz an Eisenmangelzuständen bei Frauen am Ende der Schwangerschaft aufgezeigt. Es konnte bei den von uns untersuchten Schwangeren, von welchen aus Gründen der Objektivität zunächst weder die Intensität der Schwangerenbetreuung noch eine etwaige Eisenmedikation bekannt war, in 91 % ein Eisenmangelzustand nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis stimmt weitgehend mit denjenigen anderer Autoren überein (10, 21).

Eine Unterteilung entsprechend dem Schweregrad des Eisenmangels erfolgte gemäß den von KUSE und HAUSMANN erarbeiteten Kriterien (15). Hiernach lag in 36 % ein prälatenter, in 29 % ein latenter und in 26 % ein manifester Eisenmangel vor. Drei Frauen mit vermindert nachweisbarem Knochenmarkeisen mußten trotz normaler Serumeisenwerte aufgrund einer jeweils stark erhöhten totalen Eisenbindungskapazität dem latenten Eisenmangel zugeordnet werden. Bei gleichzeitig bestehender Eisenmangelanämie waren in 13 Fällen normale Serumeisenwerte und in 12 Fällen normale Serumferritinwerte nachweisbar. Als wesentliche Ursache ist hierbei eine medikamentöse Eiseneinnahme wenige Stunden vor Beginn der klinischen Aufnahme anzunehmen. Allgemein wird nach Verabreichung von Eisen ein initialer Anstieg der Serumferritinkonzentration festgestellt. Nach HEINRICH sollte mindestens ein 8 - 10 Tage langes, eisenfreies Intervall vor Bestimmung der Serumferritinkonzentration eingehalten werden, um bezüglich der Menge des Speichereisens repräsentative Werte zu erhalten.

Mit zunehmendem Eisenmangel nahm der durchschnittliche Serumferritingehalt deutlich ab, was mit den Befunden anderer Autoren übereinstimmt (14, 13). Mit der von uns benutzten Methode war es allerdings nicht möglich, exakte Angaben über die Schwere des Eisenmangels zu machen. Bei der Bewertung der Serumeisenkonzentration sollte berücksichtigt werden, daß diese tageszeitlichen Schwankungen unterliegt. Verständlicherweise konnten wir diese Bedingung bei unserer Untersuchung nicht erfüllen. Dies mag

auch für den in drei Fällen erniedrigt gefundenen Serumeisenspiegel – bei sonst im Normbereich befindlichen hämatologischen Parametern – verantwortlich sein.

Aufgabe dieser Arbeit war es, den Einfluß einer Eisentherapie in der Schwangerschaft auf den mütterlichen Eisenhaushalt näher zu untersuchen. Es galt deshalb zu berücksichtigen, ob und in welchem Maße eine medikamentöse Eisensubstitution stattgefunden hatte. Hierbei wurden zunächst folgende theoretische Überlegungen angestellt: Weisen geschlechtsreife Frauen vor Beginn einer Schwangerschaft einen nicht defizitären Eisenstatus auf, so sind sie in der Lage, aus den in Knochenmark, Milz und Leber vorhandenen Eisenreserven ca. 500 – 800 mg Eisen zu mobilisieren (17), d.h. die während einer Schwangerschaft durchschnittlich aufzubringende Eisenmenge von 840 mg (4) kann überwiegend durch Mobilisierung des Speichereisens kompensiert werden. Die nicht anämische, geschlechtsreife Frau vermag also bei ausreichend gefüllten Eisenspeichern den Mehrbedarf in der Schwangerschaft gut aufzubringen, erfährt aber perinatal bei nicht stattgehabter Prophylaxe einen prälatenten oder latenten Eisenmangel. Bei einer intestinalen Resorption von ca. 13.5 % (nach SVANBERG) bei gesunden Schwangeren in der 36. Woche wäre somit die prophylaktische Gabe von 5 – 6 g zweiwertigem Eisen ausreichend.

In ca. 40 % aber haben geschlechtsreife Frauen infolge der menstruellen Blutverluste einen Eisenmangel (4), d.h. ca 40 % aller Frauen haben zu Beginn einer Schwangerschaft stark verminderte oder nicht mehr nachweisebare Eisendepsots. Bei ihnen geht der prälatente Eisenmangel in den latenten und der latente in den manifesten Eisenmangel über. Diese Frauen sind gezwungen, einen Großteil, wenn nicht sogar den gesamten Eisenmehrbedarf der Schwangerschaft durch eine Entnahme aus dem Pool des Gesamtkörper-Hämoglobineisens zu decken. Bei einem Gewicht von 65 kg zu Beginn der Schwangerschaft – das durchschnittliche Gewicht der von uns untersuchten 100 Frauen betrug kurz vor dem Termin 73.75 kg – beträgt das Gesamtkörpereisen (GKE) 3805.75 mg

entsprechend 58.5 mg Fe/kg Körpergewicht (12). Bei einem Hämoglobinwert von 12.0 g% und nicht mehr nachweisbarer Eisenreserve macht das Gesamtkörpereisendefizit (GKED) 35 % des optimalen GKE mit einer Hb-Konzentration von 15.0 g% aus (12). Das entspricht 1332.0125 mg Eisen zusätzlich des Mehrbedarfes von ca. 840 mg durch die Schwangerschaft. Es entsteht somit ein Defizit von 2172.0125 mg oder 57 % des optimalen Gesamtkörpereisens. Die intestinale Resorption von Ferroeisen (= zweiwertiges) liegt bei erschöpften Eisenreserven um 17 ± 7 % (12). In ca. 40 % aller Fälle wäre somit eine enterale Substitution von ca. 13 g Ferroeisen erforderlich, um einen Eisenmangel perinatal zu verhindern. Wie die Arbeit zeigt, findet sich im Verhalten des mütterlichen Eisenstatus am Ende der Schwangerschaft tatsächlich kein Unterschied zwischen Frauen ohne Eisenbehandlung und solchen, die weniger als 5 g Ferroeisen oral eingenommen hatten. Da sich bei den letzteren immerhin acht Frauen mit einer während der Gravidität aufgetretenen, therapiebedürftigen Eisenmangelanämie befanden, verwundert es nicht, daß dieses Kollektiv mit 97.4 % den höchsten Prozentsatz an Eisenmangelzuständen aufwies, welcher sogar um 5.1 % höher lag als bei den nicht mit Eisen behandelten Frauen. Dagegen war ein positiver Einfluß auf den Eisenstatus der Neugeborenen, auch bei einer Gesamteisendosis unter 5 g, durchaus nachweisbar. Dieser äußerte sich in – gegenüber den Neugeborenen nicht mit Eisen behandelte Frauen – höheren Serumferritin- und Serumeisenkonzentrationen.

Hatten die Schwangeren mehr als 5 g Eisen eingenommen, so ließ sich mit zunehmender Gesamteisendosis eine Abnahme der Eisenmangelhäufigkeit konstatieren, welche mit 62.5 % bei Substitution von mehr als 13 g Ferroeisen schließlich ein Minimum erreichte. Dieses Ergebnis entspricht nur bedingt den oben ausgeführten theoretischen Überlegungen. Zwar findet sich mit zunehmender Eisendosis eine verringerte Eisenmangelfrequenz, jedoch erscheint diese Tendenz nicht signifikant genug. Dies mag mehrere Ursachen haben: Erstens ist die Anzahl der Frauen, die mehr als 13 g Eisen eingenommen hatten, mit acht zu gering, um repräsentative Aussagen zu erlauben, zumal, wenn davon zwei Frauen – dies entspricht bereits 25 % ! – während ihrer Schwangerschaft lt. Mutterpaß eine

Anämie aufweisen. Zweitens ist in keinem Fall der Eisenstatus zu Beginn der Schwangerschaft bekannt, der ja durch die zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Eisenreserven, durch eine evtl. bestehende Anämie etc. den Erfolg einer medikamentösen Eisentherapie weitgehend festlegt. Drittens ist von grundlegender Bedeutung, wie lange und ab welcher Schwangerschaftswoche eine enterale Eisenbehandlung durchgeführt wurde, da während der ersten Schwangerschaftshälfte die intestinale Eisenresorption gegenüber einer nicht schwangeren Frau erniedrigt ist (5).

Die unter zwei und drei angeführten Gründe müssen auch für die Tatsache, daß die hämatologischen Parameter der Neugeborenen – wie die Serumferritinkonzentration und der Serumeisenspiegel – nicht entsprechend der substituierten Gesamteisenmenge angestiegen sind, angeschuldigt werden. Zwar konnte bei den Neugeborenen, deren Mütter mit Eisen behandelt wurden, eine deutliche Erhöhung der mittleren Serumeisen- und Serumferritinkonzentration festgestellt werden, jedoch war eine Abhängigkeit von der substituierten Eisenmenge nicht erkennbar.

Zweifellos hat die präventive Medizin in der Geburtshilfe eine große Bedeutung, da es die innerhalb eines bestimmten Zeitraumes ablaufenden und auf eine zweckgemäße Conditionierung des Organismus zulaufenden physiologischen Umstellungen positiv zu beeinflussen und Entgleisungen zu verhüten gilt. Eine sicher nicht zu unterschätzende Rolle dürfte hierbei das rechtzeitige Erkennen und Angehen von Eisenmangelzuständen spielen, um die immer noch viel zu hohe Frühgeburtenfrequenz zu senken (5). Dies erscheint um so dringlicher, als die durchschnittliche Anzahl an Schwangerenvorsorge-Untersuchungen nach unseren Erhebungen bei Frauen ohne Eisenbehandlung mit ca. 5 und bei denjenigen mit einer Eisenbehandlung mit ca. 7 – 8 sicher noch zu niedrig liegt. Von 100 untersuchten Frauen hatten 39 überhaupt keine Eisensubstitution erfahren, bei weiteren 38 Frauen lag die Gesamtdosis mit weniger als 5 g zu niedrig. 77 von 100 Frauen hatten keinen wirkamen Schutz gegen den Eisenmangel als spezifische Komplikation

der Schwangerschaft erfahren. Inwieweit der Tatsache, daß die Eisenresorption erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte deutlich erhöht ist, bei der Eisenbehandlung der von uns untersuchten Frauen Rechnung getragen wurde, ließ sich anhand anamnestischer Erhebungen nicht sicher feststellen. Es wären mindestens zwölf Vorsorge-Untersuchungen pro Schwangerschaft zu fordern, in deren Verlauf bis zur 20. Woche die Diagnostik eines evtl. Eisenmangels betrieben und – falls erforderlich – die Therapie begonnen wird. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft stünde die Prophylaxe eines Eisenmangels mit mindestens 5 g Ferroeisen oral bzw. das Fortsetzen der Therapie im Vordergrund.

b. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Prüfung der Frage der Effektivität einer medikamentösen Eisenbehandlung in der Schwangerschaft wurden an der Städtischen Frauenklinik des Akademischen Lehrkrankenhauses Fulda 117 Frauen am Ende der Schwangerschaft untersucht. Die Bestimmung des Eisenstatus erfolgte durch Untersuchung des Knochenmarkeisens, des Serumferritins, des Serumeisens, der TEBK, der Sideroblastenzahl, des Hb_E und der Hämoglobinkonzentration. Die Auswertung der Untersuchung führte zu folgenden Ergebnissen:

1. In der Schwangerschaft wurden 61 % der Frauen mit Eisen behandelt, davon etwa 3/4 der Fälle aus Gründen der Prophylaxe und 1/4 aufgrund einer Anämie.
2. Frauen, die nicht mit Eisen behandelt wurden, gingen durchschnittlich 5 mal zur Schwangerenvorsorge-Untersuchung, Schwangere mit einer Eisenbehandlung ca. 7-8 mal.
3. Insgesamt wurden von den betreuenden Ärzten zwölf verschiedene Eisenpräparate verordnet. In der vorliegenden Studie wurden nur Frauen berücksichtigt, die oral zweiwertiges Eisen verabreicht bekamen.
4. Am Ende der Schwangerschaft konnten in 62 % überhaupt kein Knochenmarkeisen, in 29 % nur noch Eisenspuren nachgewiesen werden, d.h. in 91 % ließ sich am Ende der Schwangerschaft ein Eisenmangel nachweisen. Frauen, die in ihrer Schwangerschaft nicht mit Eisen behandelt wurden, hatten nur in 7.7 % genügend Speichereisen im Knochenmark nachweisbar. Die Menge des Nichthämoglobineisens im Knochenmark stieg mit der verabfolgten Gesamteisendosis an. Schwangere, die mehr als 13 g Ferroeisen oral erhielten, hatten in 37.5 % ausreichende Eisenmengen im Knochenmark.
5. Am Ende der Schwangerschaft hatten 26 % der Frauen einen manifesten, 29 % einen latenten und 36 % einen prälatenten Eisenmangel. Die mittlere Serumferritinkonzentration nahm mit größer werdendem Eisenmangel deutlich ab und betrug bei manifestem Eisenmangel 45 ng/ml. Die benutzte Serumferritinbestimmung erlaubte noch keine sicheren Rückschlüsse auf den Füllungszustand der Eisendepots.

6. Betrug die pro Schwangerschaft verabreichte Gesamteisendosis weniger als 5 g, so war kein Einfluß auf den mütterlichen Eisenstatus am Ende der Schwangerschaft nachweisbar. Hingegen fanden sich aber bereits erhöhte Konzentrationen des Serumferritins und des Serumeisens im Nabelschnurblut, die überhaupt bei Neugeborenen mit Eisen behandelten Müttern höher lagen als bei denjenigen unbehandelten Müttern. Eine Korrelation der Höhe des kindlichen Serumeisens und Serumferritins zur verabreichten Gesamteisendosis war jedoch nicht festzustellen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. BARTLEY W., BANKS P., BIRT M.:
Biochemie (The Biochemie of the tissues)
8. Auflage, Verlag Chemie 1970.
2. BEGEMANN H., HARWERTH H.G.:
Praktische Hämatologie
Georg Thieme Verlag, 6. Auflage, Stuttgart 1974.
3. FRIEDBERG V., SCHLAGETTER K.:
Hämatologische Erkrankungen in der Schwangerschaft.
Aus: Kaeser O., Friedberg V., Ober K.G., Thomsen K.,
Zander J.: Gynäkologie und Geburtshilfe, Band II
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967.
4. GÖLTNER E.:
Eisenmangel in der Schwangerschaft, aus
Eisenmangel in der täglichen Praxis
Hoechst 1966.
5. GÖLTNER E.:
Iron requirement and deficiency in menstruating and pregnant women.
Aus: Kief H.: Iron metabolism and its disorders.
Workshop Conferences Hoechst - Volume 3.
Excerpta Medica Amsterdam-Oxford 1975.
6. GÖLTNER E.:
Ursachen und Behandlung der Schwangerschaftsanämien.
Therapiewoche 16 (1966) 327.
7. GÖLTNER E., SCHLUNK T.:
Warum noch Eisenmangel in der Schwangerschaft.
Münchener Medizinische Wschr. 16 (1974) 841.
8. HALLBERG L.:
Oral Iron Therapie - Factors Affecting The Absorption.
Colloquia Geigy: Iron Deficiency.
Academic Press London 1970.

9. HAUSMANN K., KUSE R.:
Morphological Types of Non-heme Iron in Bone Marrow,
Squash Preparations and Intestinal Iron Absorption.
Colloquia Geigy: Iron Deficiency.
Academic Press London 1970.
10. HEINRICH H.C.:
Die Gesamtkörper-Radioaktivitätsmessung in medizinischer
Forschung und klinischer Diagnostik.
Therapiewoche 17 (1967) 2099.
11. HEINRICH H.C., BARTELS H., HEINISCH B.,
HAUSMANN K., KUSE R., HUMKE W., MAUSS H.J.:
Intestinale ^{59}Fe -Resorption und prälater Eisenmangel
während der Gravidität des Menschen.
Klin. Wschr. 46 (1968) 199.
12. HEINRICH H.C.:
Dimensionierung einer optimalen oralen Eisenkompensations-
therapie bei nichtblutenden Patienten mit normaler Gesamt-
körper- ^{59}Fe -Eliminationsrate.
Med. Klinik 68 (1973) 981.
13. HEINRICH H.C., GÄBBE F.F., BRÜGGEMANN J.:
Serum-Ferritin Concentration and Diagnostic $^{59}\text{Fe}^{2+}$
Absorption in Humans with Iron Deficiency.
Naturwissensch. (1977) in press.
14. JACOBS A., WORWOOD M.:
Ferritin: clinical aspects.
Workshop Conferences Hoechst - Volume 3.:
Iron metabolism and its disorders.
Excerpta Medica Amsterdam-Oxford 1975.
15. KUSE R., HAUSMANN K.:
Eine neue Einteilung der Eisenmangelzustände und ihre
Bedeutung für die Therapie.
Med. Welt 50 (1973) 1974.

16. MARTIUS G., EWERBECK H., FRIEDBERG V.,
KAISER R., WULF K.H.:
Lehrbuch der Geburtshilfe
8. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974.

17. MOORE C.V., BROWN E.B.:
Der Eisenstoffwechsel
Documenta Geigy - 7, 1967.

18. PRIMBS K., GÖLTNER E., LINGENBERG G.:
Eisen- oder kombinierte Eisen-Folsäure-Vitamin B₁₂
-Behandlung in der Schwangerschaft.
Münchener Medizinische Wschr. 119 (1977) No. 25.

19. PRITCHARD J.A., SCOTT D.E.:
Iron Demands During Pregnancy.
Colloquia Geigy: Iron Deficiency.
Academic Press London 1970.

20. SIEGENTHALER W.:
Klinische Pathophysiologie.
2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973.

21. SEIBOLD M.:
Prevalence of Iron Deficiency in Germany.
Colloquia Geigy: Iron Deficiency.
Academic Press London 1970.

22. SVANBERG B.:
Vortrag auf dem VIII. World Congress of Gynecology
and Obstetrics, Mexico City Oktober 1976.
Aus: Selecta 28 (1977) 2574.

23. VERLOOF M.C., LIEM K.S., DE WIJN J.F.:
Iron Depletion and Anaemia Due to Iron Deficiency.
Colloquia Geigy: Iron Deficiency.
Academic Press London 1970.

Herrn Prof. Dr. med. E. GÖLTNER möchte ich ganz besonders herzlich Dank sagen für die freundliche Überlassung des Themas, die wertvolle Anleitung und Unterstützung, sowohl während des experimentellen Teils als auch bei der Auswertung sowie nicht zuletzt für sein kritisches Engagement.

LEBENS LAUF

Ich, Christian Anger, wurde am 10. Februar 1950 als zweiter Sohn des Metzgermeisters Kurt Anger und seiner Frau Ilse, geborene Heise, in Stuttgart geboren. Dort absolvierte ich auch den Schulbesuch, den ich am 20. Juni 1969 mit der Reifeprüfung abschloß.

Anschließend nahm ich das Studium der Biologie an der Universität Tübingen auf. Zwei Semester später begann ich ebenfalls an der Universität Tübingen das Studium der Medizin. Nach bestandenem Vorphysikum wechselte ich an die Universität Marburg. Im Anschluß an das Physikum verbrachte ich zwei Semester am Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Marburg in Fulda.

Am 18. August 1977 schloß ich das Studium der Medizin mit bestandenem Staatsexamen.

Augenblicklich bin ich als Medizinalassistent am Städt. Krankenhaus Bietigheim-Bissingen tätig.

MEINE AKADEMISCHEN LEHRER WAREN DIE DAMEN
UND HERREN, PROFESSOREN UND DOZENTEN:

1. Universität Tübingen:

Arnold, Betz, Feneis, Fleischer, Gerhardt, Graumann,
Grell, Guglielmi, Jacob, Kemmler-Sack, Krüger,
Mayer, Rundel, Schilde, Staudt, Weitzel.

2. Universität Marburg und

Akadem. Lehrkrankenhaus Fulda:

Allner, Amon, Arndt, Baessler, Barthelmai, Bauer,
Braasch, Buchholz, Busch, Castenholz, Daume,
Dennhardt, Dittrich, Drecolli, Eißner, Eschenbach,
Exner, Frank, Friederich, Fruhstorfer, Ganz,
Geissler, Gerdes, Göltner, Goßmann, Grundner,
Gunkel, Haas, Haberich, Hamelmann, Hardewig,
Häßler, Heene, Hensel, Hildebrandt, Hilgermann,
Horn, Hort, Huch, Jacob, Kaffarnik, Kalbfleisch,
Karlson, Klaus, Klein, Kleine, Kleinsasser, Köhler,
Koransky, Kraus, Lange, Latta, Lauth, Ludwig,
Lütcke, Maroske, Martini, Masserrat, Matthiesen,
Neerali, Nieth, Quast, Petry, Portig, Pots, Ranft,
Reitter, Richter, Rind, Rohen, Schachtschabel,
Schmitz-Moormann, Schneider, Schulte-Hermann,
Schulze, Slenczka, Solcher, Straub, Stutte, Troidl,
Uhlarik, Vohland, Welge-Lüßen, Wesemann, Wiegandt,
Willenbockel.

